

**Endring i inflammasjonsmarkører som  
respons på fysisk anstrengelse hos  
pasienter med Bekhterevs sykdom: *En  
eksperimentell studie***



**Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet**  
av Thea Steinert, studmed.uio, kull V08.

Våren 2013



**Forord:**

Å jobbe med denne oppgaven har vært en veldig lærerik prosess. Jeg har vært så heldig å fått være med på selve utførelsen, ved å ta flere av blodprøvene som skulle brukes til dette prosjektet og observere treningstesten pasientene har gått igjennom. I forbindelse med dette har jeg vært i møte med pasientene og blitt kjent med de andre prosjektmedarbeidere, og jeg har fått et godt innblikk i hvor omfattende et forskningsprosjekt kan være. Dette har gjort at jeg har syntes det har vært ekstra interessant å skrive denne prosjektoppgaven.

Jeg vil gjerne takke min veileder, Hanne Dagfinrud, som gjennom sitt forskningsengasjement har inspirert meg til å få interesse for fagfeltet revmatologi. Takk for all veiledning, og ikke minst takk for at du gav meg muligheten til å ta del i denne studien.

Jeg vil også gi en stor takk til Silje Halvorsen som har sendt meg relevante artikler, rettet på det jeg har skrevet, lagt til gode tekster og gitt utallige tilbakemeldinger som gjorde at jeg ble satt på rett spor. Hennes bidrag til denne oppgaven har vært uvurderlig.

Jeg takker min familie som har hjulpet meg gjennom skriveperioden. Tilslutt vil jeg takke mine medarbeidere på Diakonhjemmet sykehus, og ikke minst pasientene som deltok i denne studien. Uten dem hadde ikke denne studien vært mulig.

# 1 Innholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>INNOLDSFORTEGNEELSE.....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>INNLEDNING .....</b>	<b>5</b>
2.1.1	<i>Begrepsavklaringer:.....</i>	6
<b>3</b>	<b>PROBLEMSTILLING OG HYPOTESE .....</b>	<b>7</b>
3.1.1	<i>Problemstilling:.....</i>	7
3.2	AVGRENSNING AV PROBLEMSTILLINGEN, AVKLARINGER OG ORDBRUK .....	7
3.2.1	<i>Begrepsavklaringer.....</i>	7
<b>4</b>	<b>TEORI.....</b>	<b>8</b>
4.1	KRONISK INFLAMMATORISKE LEDDSYKDOMMER OG SPONDYLOATRITT .....	8
4.2	BEKHTEREVS SYKDOM .....	9
4.2.1	<i>Kliniske kjennetegn .....</i>	9
4.2.2	<i>Muskel-skjelett-manifestasjoner .....</i>	10
4.2.3	<i>Andre manifestasjoner.....</i>	10
4.3	PROGNOSE.....	11
4.4	DIAGNOSE .....	11
4.5	BEHANDLINGSMETODER .....	12
4.6	TRENING SOM BEHANDLINGSFORM.....	13
4.7	INFLAMMASJONSMARKØRER .....	13
4.7.1	<i>Inflammasjonsmarkører ved Bekhterevs sykdom.....</i>	15
4.7.2	<i>Inflammasjonsrespons ved trening hos friske .....</i>	17
<b>5</b>	<b>METODE.....</b>	<b>20</b>
5.1	DESIGN.....	20
5.2	DELTAKERE .....	20
5.2.1	<i>Inklusjonskriterier .....</i>	20
5.2.2	<i>Eksklusjonskriterier:.....</i>	20
5.3	MÅLEMETODER.....	21
5.3.1	<i>Spørreskjemaer .....</i>	21
5.3.2	<i>Analyse av inflammasjonsmarkører i blodet .....</i>	21
5.4	MAKSIMAL KONDISJONSTEST PÅ TREDEMØLLE .....	21
5.4.1	<i>Formeler og utregninger .....</i>	22
5.5	PROSEDYRE BLODPRØVETAKING .....	22
5.6	ETIKK.....	23

5.7	STATISTISKE ANALYSER .....	23
<b>6</b>	<b>RESULTATER.....</b>	<b>24</b>
6.1	UTVALG .....	24
6.2	ENDRINGER I NIVÅET AV INFLAMMASJONSMARKØRER FRA HVILE TIL ETTER UTMATTELSESTESTEN .....	25
<b>7</b>	<b>DISKUSJON .....</b>	<b>26</b>
7.1	INNLEDNING .....	26
7.2	EN KORTVARIG INTENS TRENINGØKT .....	26
7.3	OPPSUMMERING AV RESULTATER .....	28
7.4	SAMMENLIGNING MED ANNEN FORSKNING .....	29
7.5	STERKE OG SVAKE SIDER VED OPPGAVEN.....	31
<b>8</b>	<b>SISTE ORD .....</b>	<b>31</b>
<b>9</b>	<b>REFERANSELISTE: .....</b>	<b>33</b>
9.1	ARTIKLER.....	33
9.2	BØKER.....	35
9.3	NETTSIDE .....	36

## 2 Innledning

Bekhterevs sykdom er en inflammatorisk revmatisk sykdom som hovedsakelig affiserer ryggsøylen og bekkenleddene og resulterer i kliniske symptomer som smerter, stivhet, redusert fysisk funksjon og økt tretthet (Dougados 2011). Den systemiske inflammasjonen hos pasienter med Bekhterevs sykdom vises som et økt nivå av C-reaktivt protein og senkning, samt høyere forekomst av TNF-alpha, IL-6 og IL-18 i blodet sammenlignet med friske kontroller (Sari et al. 2011, Juuhl Pedersen et al. 2011, Parker et al. 2007 og Bal et al. 2007) (Braun & Sieper 2007).

Det er bred konsensus om at trening, sammen med adekvat medikamentell behandling skal anses som de to hjørnesteinene i behandlingen av Bekhterevs sykdom (Braun 2010). Det er evidens for at trening har effekt på de typiske kliniske symptomene (Dagfinrud 2008), men søk i Pubmed viser at det er manglende kunnskap om hvorvidt fysisk anstrengelse og trening har effekt på inflammasjonsmarkører hos pasienter med Bekhterevs sykdom. Hos friske personer er det vist at en treningsøkt fører til en akutt økning av inflammasjonsmarkører i blodet (Ploeger 2009), men det er ukjent hvorvidt disse mekanismene er de samme hos pasienter med systemisk inflammasjon.

Hensikten med dette prosjektet var derfor å undersøke hvordan pasienter med Bekhterevs sykdom responderer på fysisk anstrengelse gjennom å måle inflammasjonsmarkører i blodet i hvile og etter en maksimal utmattelsestest på tredemølle.

### 2.1.1 Begrepsavklaringer:

- Ankylosing Spondylitis disease activity score (ASDAS-score) inkluderer spørsmål fra BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) og nivået av akutfasereaktanter.
- Ankylose betyr tilstivning. I denne oppgaven i form av beinpåleiringer.
- Artritt betyr leddbetennelse og artropati betyr leddsmerter uten tegn til betennelse, som hevelse og smerter.
- Oligoartritt er asymmetrisk betennelse i ett eller i noen få ledd.
- Entesitt som innebærer betennelse på steder der leddbånd eller sener fester til ben.
- IBD = inflammatorisk tarmsykdom, som Crohns og Ulcerøs Kolitt
- Inflammasjonsmarkører er her omtalt som cytokiner, dvs. Signalstoffer eller polypeptidkjeder.
- Proinflammatoriske cytokiner: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15-16-18-32, samt TNF-alfa.
- *antiinflammatoriske* cytokiner: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, TGF-beta.

### 3 Problemstilling og hypotese

Hensikten med dette prosjektet var å undersøke endringer i inflammasjonsmarkører i blodet fra før til etter en maksimal utmattelsestest på tredemølle.

#### 3.1.1 Problemstilling:

*"Er det en endring i inflammasjonsmarkører i blodet fra hvile til etter en maksimal kondisjonstest på tredemølle hos pasienter med Bekhterevs sykdom?"*

**Nullhypotesen var som følger:**

*H0: "Det er ingen endring i blodets nivå av inflammasjonsmarkørene sTNFr1, sTNFr2, IL-17, IL-23 og IL-6 fra hvile til etter en maksimal kondisjonstest på tredemølle hos pasienter med Bekhterevs sykdom".*

#### 3.2 Avgrensning av problemstillingen, avklaringer og ordbruk

Det som vektlegges i denne oppgaven er akutfaseresponsen på trening, og effekten av én enkelt treningsøkt, framfor langtidseffekten av trening.

##### 3.2.1 Begrepsavklaringer

**Maksimal kondisjonstest på tredemølle:** Her målt med maksimal gangtest etter Balkeprotokoll.

**Inflammasjonsmarkører:** I denne oppgaven målt med il-6, il-17, il-23, sTNFr1, sTNFr2. De to sistnevnte er TNF-reseptorer målt i blod.

## 4 Teori

### 4.1 Kronisk inflammatoriske leddsykdommer og spondyloartritt

Kroniske inflammatoriske sykdommer rammer millioner av mennesker over hele verden, og er et samlebegrep som omfatter mange ulike sykdomsgrupper (Ploeger et al., 2009). De mest kjente er astma, kronisk hjertefeil, kronisk obstruktiv lungesykdom, cystisk fibrose, diabetes mellitus type 1 og 2, inflammatorisk tarmsykdom, inflammatoriske myopatii, multippel sklerose og revmatoid artritt. I tillegg til disse kan også nevnes Den spondyloartrittiske familie med sine undergrupper, deriblant Bekhterevs sykdom (fig.1). Det de har til felles er en systematisk inflammasjon som i de fleste tilfeller er relatert til autoimmunitet, der årsaken og utviklingen for det meste er ukjent. De deler alle felles karakteristika, og av særlig interesse er det økte sirkulerende nivået av cytokinene TNF-alfa og IL-6 i hvilende tilstand (Ploeger et al., 2009).

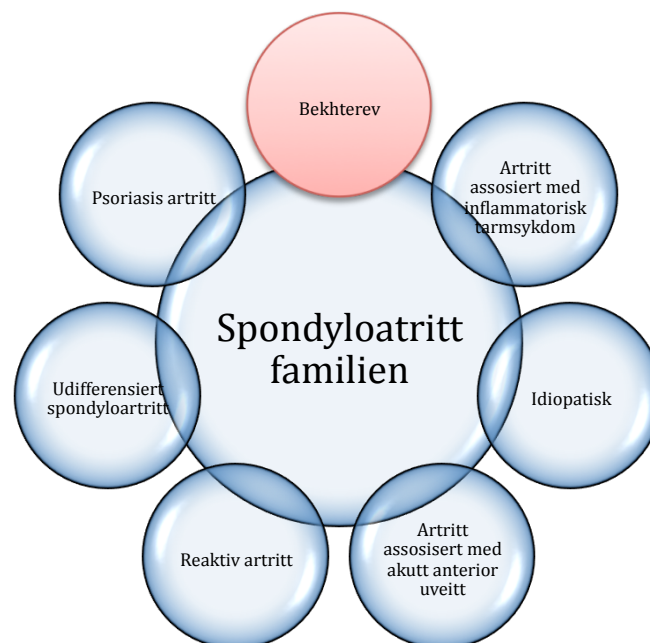


Fig.1. Den spondyloartrittiske familie med sine undergrupper (Braun, Sieper, 2007).

De ulike undergruppene i den spondyloartrittiske familien er fenotypisk forskjellige, men deler likevel visse sykdomstrekk (Braun, Sieper, 2007) som smerter i rygg, asymmetrisk oligoartritt, entesitt, samt ulike organinvolveringer som regnbuehinne-betennelse, psoriasis eller IBD (Dougados, Baeten, 2011). En annen viktig faktor som forbinder disse sykdommene, er den tilsynelatende multigenetiske arvelige komponenten, der humant leukocyttantigen (HLA)-B27



er ansett å være den sterkeste genetiske risikofaktoren. Dette gjelder særlig ved Bekhterevs sykdom, der 90-95% av pasientene er positive for HLA-B27 (Braun, Sieper, 2007).

## 4.2 Bekhterevs sykdom



Bekhterev er en progredierende inflammatorisk revmatisk sykdom som rammer mellom 0,1 og 1,4% av verdens befolkning og affiserer først og fremst ryggspylen, hoftene og bekkenet (Braun, Sieper, 2007). Den kroniske inflammasjonen gir ryggsmarter og tap av mobilitet i ryggspylen. Symptomene

kommer gjerne i ung voksen alder, og menn affiseres 2-3 ganger oftere enn kvinner. Menn har også flere strukturelle forandringer enn kvinner (Braun, Sieper, 2007).

Ryggsymptomer fremkommer sjeldent før 18-årsalderen, og gjennomsnittsalderen for kliniske symptomer er 26 år. Tidligere symptomer er ofte milde og ignoreres, derfor er sen diagnostisering vanlig (Klippel et al., 2008). Ung alder ved sykdomsdebut er assosiert med dårligere prognose (Braun, Sieper, 2007), og hvor hardt den enkelte blir rammet varierer fra person til person. Mange opplever økt tretthet og en nedsatt livskvalitet (Halvorsen et al., 2012).

### 4.2.1 Kliniske kjennetegn

Den typiske sykehistorien er snikende ryggsmarter med inflammatorisk preg (for eksempel morgenstivhet), persisterende i mer enn 3 måneder, som forverres i hvile og bedres ved trening (Klippel et al., 2008). Et av de første kliniske tegnene er bortfall av lumbal lordose.

Inflammasjon i iliosacralledd og i ryggspylen samt ankylose av noen eller alle spinalledd kan føre til progressiv avstivelse av ryggspylen, som kommer etter noen år med sykdommen hos ca 2/3 av pasientene (Klippel et al., 2008).

#### 4.2.2 Muskel-skjelett-manifestasjoner



De prinsipielle muskel-skjelett-affeksjonene ved Bekhterev er sacroileitt, synovitt og entesitt (Klippel et al., 2008). Sacroileitt forårsaker korsryggssmerter og smerter i setere regionen. Perifer leddsynovitt (artritt) rammer i hovedsak de nedre ekstremiteter (Braun, Sieper, 2007) og er typisk oligoartikulær og asymmetrisk.

Entesitt i ryggspylen er sentralt hos Bekhterevpasienter og gir en inflammasjon på kaspulære og ligamentære fester, samt ryggspylenes små ledd. Om inflammasjon med påfølgende avstivelse affekterer de costovertebrale leddene kan respiratorisk ekspirasjon reduseres, og likedan kan affeksjon av cervikalcolumna medføre innskrenkede nakkebevegelser (Klippel et al., 2008).

Skjelettet blir kontinuerlig brutt ned og bygget opp, henholdsvis av osteoklaster og osteoblaster. Bekhterevpasienter har en økt osteoklastaktivitet, som gir lav bentetthet (Braun, Sieper, 2007). Nedbrutt bein forsøkes gjenoppbygges, og dette resulterer i en benete ankylose (Klippel et al., 2008). Hyperkyfose, osteoporose og en økt forekomst av frakturer kan derfor bli en del av sykdomsbyrden (Braun, Sieper, 2007).

#### 4.2.3 Andre manifestasjoner

Av andre manifestasjoner sees oftest regnbuehinnebetennelse (irridocyklitt) og inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (Klippel et al., 2008). Irridocyklitt utvikles på et visst punkt hos 1/3 av pasientene, og de presenterer et typisk rødt, smertefullt og fotofobisk øye, med tåreflod og tåkesyn. Betennelsesforandringer i tarmslimhinnen er til stede hos opptil 2/3 av pasienter med spondyloartritt, men bare en minoritet (10-15 %) av pasientene med Bekhterev har en fullverdig inflammatorisk tarmsykdom.

Mindre vanlige organinvolvinger kan være aortaklaffefeil og pulmonar fibrose. Neurologiske lesjoner som følge av spinalfraktur er sjeldent, men kan bli en mulig komplikasjon til Bekhterev sykdom (Klippel et al., 2008).

### 4.3 Prognose

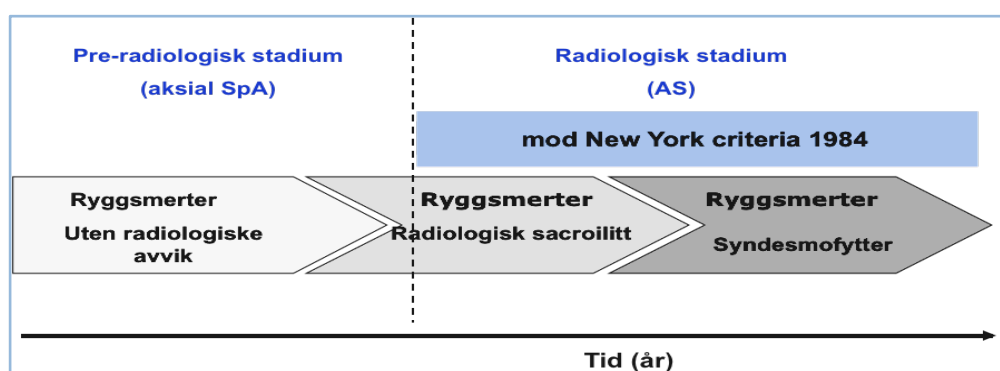
En nyere norsk studie viser at pasienter har en økt dødelighet sammenlignet med normalbefolkningen og at hovedårsaken til død er hjerte- og karsykdommer (Bakland et al., 2011).

Årsaken til at Bekhterevspasienter har en økt risiko for hjerte- og karsykdommer er uklar, men det kan tenkes at den inflammatoriske byrden satt sammen med den økte prevalensen av vanlige risikofaktorer (Peters et al., 2010) har en betydning for utvikling av atherosklerose (Hannawi et al., 2007; Nagata-Sakurai et al., 2003), som står sentralt i utviklingen av en kardiovaskulær sykdom.

### 4.4 Diagnose

Diagnosen baseres på klinikk og anamnese, radiologiske funn, blodprøver og respons på behandling (Klippel et al., 2008). Kun to laboratoriske tester er relevante for å sette diagnosen: HLA B27 og C-reaktivt protein. Korrelasjonen mellom sykdomsaktivitet og laboratoriske indikasjoner på inflammasjon er begrenset da kun halvparten av pasientene med Bekhterev har økt konsentrasjon av CRP i blodet (Braun, Sieper, 2007).

Konvensjonell røntgen av IS-leddene er vanligvis den sikreste diagnostiske testen. Røntgenologiske funn som bekrefter diagnosen er pseudo-utvidelse av leddspalter, sklerose, erosjon, ankylose og utvikling til fusjon av ryggspylen.



Opptil 30 % av pasientene med Bekhterev er uten radiologiske bevis på skade av ryggspylen, så når røntgen fremstår som normal kan derimot funn på MR være diagnostisk. MR kan avsløre forandringer som inflammasjon og entesitt på et

langt tidligere tidspunkt (Klippel et al., 2008).

#### 4.5 Behandlingsmetoder

En langvarig helserelatert livskvalitet fordrer kontroll av symptomer og inflammasjon og forhindring av progressiv strukturell skade (Braun et al. 2011). Dette for å bevare daglig funksjon og mulighet for deltakelse i samfunnet (Braun et al., 2011).

Den optimale behandlingen krever en kombinasjon av farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling. Dette må skreddersys etter pasientens manifestasjoner av sykdommen, graden av symptomer, kliniske funn og prognostiske faktorer, samt den generelle kliniske statusen som alder, kjønn, komorbiditet, tilleggsmidikamenter og psykososiale faktorer (Braun et al., 2011).

I internasjonale retningslinjer anbefales optimal medisiner og fysisk trening som hjørnesteiner i behandlingen av Bekhterevs sykdom (Braun et al. 2011). Klinisk erfaring foreslår at man til pasienter med aktiv sykdom bør gi NSAIDs i en dose tilstrekkelig nok til å kontrollere smerte og stivhet, men kun halvparten har effekt av kun NSAIDs alene.

De siste årene av introduksjonen av TNF-blokkere har revolusjonert behandlingen (Braun, Sieper, 2007). Det er bevist at TNF-blokkere forbedrer tegn og symptomer av perifer artritt og entesitt (Dougados, Baeten, 2011), og det har også blitt vist imponerende forbedringer av ryggsmerte, funksjon og inflammasjonsmarkører. På grunn av kortvarig virkning kreves kontinuerlig behandling (Braun, Sieper, 2007).

Til tross for god terapeutisk effekt har TNF-blokkere en viktig begrensning, da opptil 20-40% av pasientene responderer ikke på denne behandlingen. (Dougados, Baeten, 2011). Derfor er fokus på trening fortsatt viktig.

#### 4.6 Trening som behandlingsform

Trening er anbefalt som en av hjørnesteinene i behandlingen av Bekhterevpasienter (Zochling et al., 2006). En Cochrane oversiktsartikkel over treningsstudier hos pasienter med Bekhterev konkluderte med at trening hadde fordelaktige effekter på smerte, spinal mobilitet, fysisk funksjon og pasientenes samlede subjektive vurdering av egen helse (Dagfinrud et al., 2008).

#### 4.7 Inflammasjonsmarkører

Inflammasjonsmarkører er spesifikke komponenter man kan detektere i blod som mål på infeksjon eller sykdomsaktivitet. C-reaktivt protein og antall leukocytter er to av de hyppigst brukte markørene på infeksjon i helsetjenesten, men i forskningssammenheng blir det ofte benyttet ulike cytokiner som markører på inflammasjonsstatus (Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus).

Immunforsvaret vårt er komplekst, og består av det medfødte og det ervervede immunsystemet. Enkelt forklart er det medfødte immunsystemet uspesifikt og har ingen hukommelsesfunksjon, det betyr at det ikke skiller mellom ulike patogener. Det medfødte immunsystemets celler utgjøres av nøytrofile granulocytter, dendritiske celler, makrofager og NK-celler. Disse cellene kan angripe mikrobielle trusler direkte og de frigjør cytokiner som tilkaller flere immunceller. De kan også danne en spesifikk immunrespons via antigenpresentasjon til det ervervede immunsystemet som består av B- og T-celler og deres undergrupper. En slik antigenpresentasjon aktiverer det ervervede immunsystemet til å frigjøre nye cytokiner til blodbanen, som i sin tur vil kunne regulere det medfødte immunsystemet (Walsh et al., 2011 (1)).

Cytokiner er altså signalstoffer som fremmer inflammasjonen under en immunrespons. Cytokiner spiller mange roller, hvorav noen fremdeles er ukjente. Det er likevel enighet om at de er med på utviklingen og opprettholdelse av inflammasjon i kroppen: Cytokiner skaper økte nivåer av leukocytter i blod, leukocytose, både ved å stimulere produksjonen av leukocytter og ved å tilkalle allerede eksisterende leukocytter. På molekylært nivå kalles karakteriserte cytokiner for *interleukiner* (IL) (Kumar et al., 2007).

Det er blitt utviklet nye metoder innenfor molekylær teknologi som identifiserer cytokiner, og tillater oss å undersøke faktorer som er tilstede i kroppen i veldig korte perioder og ofte i ekstremt små konsentrasjoner. Derfor har et stadig mer komplekst utvalg av pro-og antiinflammatoriske cytokiner blitt avslørt (Walsh et al., 2011 (1)).

De viktigste cytokinene i en akutt inflammasjon er IL-1, IL-6 og TNF-alfa, og produseres hovedsakelig av leukocytter og makrofager. TNF-alfa induserer ofte produksjonen av IL-1, som i sin tur stimulerer produksjonen av IL-6 og dermed lages en kaskade av cytokiner. Over lengre tid kan økte nivåer av cytokiner resultere i vevsskader og fibrose - som er karakteristisk for kronisk inflammasjon (Kumar et al., 2007).

Det er de synnoviale makrofagene og fibroblastene som produserer blant annet de proinflammatoriske cytokinene IL-1, IL-6 og TNF-alfa. Disse kan medvirke til en opprettholdelse eller forsterkning av en leddinflammasjon. For å bekjempe denne inflammasjonen produseres det en rekke andre komponenter med motsatt virkning, slik som *antiinflammatoriske* cytokiner, løselige reseptorer, bindingsproteiner og reseptorantagonister. Ved reumatiske sykdommer er konsentrasjonen av disse komponentene som motvirker inflammasjon utilstrekkelige (Klippel et al., 2008).



Det mest studerte cytokinet er IL-6 (Walsh et al., 2011 (1)). IL-17 som utskilles fra Hukommelses-T-hjelpeceller virker pro-inflammatorisk ved å fremme IL-6-utskillelse, som fremkaller feber og aktiverer de hvite blodlegemene T- og B-celler (Bogen, Munthe, 2007). I tillegg til at IL-6 har denne viktige rollen i inflammasjonsprosesser, spiller den trolig også en viktig rolle i lipidmetabolismen (Walsh et al., 2011 (1)).

#### 4.7.1 Inflammasjonsmarkører ved Bekhterevs sykdom

Det eksakte nivået av inflammasjonsmarkører hos pasienter med Bekhterev er ikke fastsatt, men studier har rapportert økte nivåer av enkelte cytokiner og C-reaktivt protein, samt høyere sedimentasjonsrate (Bal et al., 2007; Park et al., 2007; Tutuncu et al., 1994).

Inflammasjonen hos Bekhterevpasienter er i flere studier blitt undersøkt ved å vurdere nivået av cytokiner i serum ved hjelp av ELISA-teknikk. Cytokinene er vanskelige å måle fordi halveringstiden er kort og varierer mellom de ulike cytokinene (Klippel et al., 2008).

To cytokiner er av særlig interesse ved utvikling og opprettholdelse av inflammasjonen ved Bekhterevs sykdom (Dougados, Baeten, 2011). Den første er TNF-alfa, fordi denne er overuttrykt i ileosacralleddene (Klippel et al., 2008) og fordi det er vist effektive behandlingsresultater av TNF-blokkere. Det andre cytokinet av interesse ved Bekhterevs sykdom er IL-23, fordi økt produksjon eller signaleffekt av dette stoffet kan føre til unormale IL-17-responser (Dougados, Baeten, 2011), som er assosiert med inflammasjon, autoimmunitet og forsvar mot noen bakterier.

Cytokinene TNF-alfa og IL-6 er signifikant forhøyet hos Bekhterev-pasienter (Gratacós et al., 1994). IL-6 er signifikant korrelert med de laboratoriske parametere på inflammasjon som CRP, senkning, trombocytantall og de kliniske parametere som ryggvirvelmobilitet. TNF-alfa derimot, korrelerer hverken med laboratoriske eller kliniske parametere av inflammasjon (Gratacós et al., 1994).

Nivåene av serum IL-17 og IL-23 er også signifikant forhøyet hos Bekhterevpasienter sammenliknet med normale kontroller, noe som tyder på at disse to cytokinene kanskje spiller viktige roller i patogenesen til Bekhterevs sykdom. Likevel er det ved hvilkennivåer ingen signifikant forskjell i nivåene av IL-17 og IL-23 i serum mellom pasienter med lav og pasienter med høy sykdomsaktivitet (Mei Y et al., 2010), og brukes således ikke som mål på sykdomsaktiviteten.

Tabell 1 viser en oversikt over inflammasjonsmarkører hos Bekhterevpasienter gjort i tidligere studier:

Table 1 Studies of inflammatory markers in patients with ankylosing spondylitis			
Study	Participants	Cytokines	C-reactive protein and sedimentation rate
Sari et al. 2011 (42) Turkey	45 AS (35 males) 29 C (21 males) Age: 37.4 years	<u>IL-18 (pg/ml), median (interquartile range)</u> AS: 184 (186) vs. C:140 (115), p=0.10	<u>hsCRP (mg/l), mean (SD)</u> AS: 9.1 (5.5) vs. C 2.5 (1.5), p<0.001 <u>ERS (mm/h, median (interquartile range))</u> AS: 11 (18) vs. C 3 (4), p<0.001
Juhl Pedersen et al. 2011 (43) Denmark	60 spondyloarthritis 320 healthy subjects	<u>IL-6 (pg/ml), median (range)</u> AS: <b>6.5</b> (1.4, 186) vs. C: <b>1.3</b> (0.74, 3.30), p<0.001	
Visvanathan et al. 2008 (44) USA	78 placebo 201 inliximab	<u>IL-6 (pg/ml), mean (SD)</u> P: 11.4 (17.2), I: 13.2 (20.0)	<u>CRP (mg/dl) mean (SD)</u> P: 2.4 (2.8) vs. 2.4 (2.7)
Park et al. 2007(39) South Korea	42 AS (males) 42 age healthy controls	<u>IL-6 (pg/ml), mean (SD)</u> AS: 21.8 (5.1) vs. C 4.8 (1.5), p<0.001 <u>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml), mean (SD)</u> AS: 17.3 (6.3) vs. 7.1 (2.8)	
Bal 2007 (40) Turkey	70 (59 males) AS 29 healthy controls Age: 39 (11) Disease duration: 12 (8)	<u>IL-1<math>\beta</math> (pg/ml), mean (SD)</u> AS: 187.5 (SD 192) vs. C: 147.1 (SD 183), p=0.14 <u>IL-6 (pg/ml), mean (SD)</u> 48.0 (94.3) vs. 1.6 (SD 3.55), p<0.001 <u>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml), mean (SD)</u> AS: 76.5 (SD 97.47) vs. C: 36.8 (24.7), p=0.03	
Falkenbach & Herold 1998 (45) Austria	271 (201 males)	<u>IL-6 (pg/ml): 3 evaluations (Mean SEM):</u> 4.35 (0.25), 4.41 (0.27), 4.39 (0.28)	SR: 12.6 (0.75), 12.0 (0.72), 11.9 (0.71) CRP: 7.82 (1.01), 7.14 (0.73), 6.74 (0.67)
Claudepierre et al. 1997 (46) France	21 (13 males)	<u>IL 1<math>\beta</math>: (pg/ml), mean (SD)</u> 6.7 (3.8), (range: 0, 15.8) <u>IL-6 : (pg/ml), mean (SD)</u> 23 (SD 31.8), (range: 1.2, 97.5) <u>TNF- <math>\alpha</math>: (pg/ml), mean (SD)</u> 8.5 (SD 6.7), (range: 0, 21.4)	
Tutuncu 1994 (38) United Kingdom	50 (37 males,) AS	43 of 50 (86%) had IL-6 concentrations >6 pg/ml.	57% abnormal SR 40% abnormal CRP
Gratacos et al. 1994 (47) Spain	69 AS 43 RA 36 non-inflammatory	<u>IL-6 (pg/ml, mean (SD)):</u> AS: 19.8 (4.7), RA: 67.8 (108), non-inflammatory: 2.3 (2.8) <u>TNF- <math>\alpha</math> (pg/ml, mean (SD)):</u> AS: 14 (11), RA: 19.3 (15), non-inflammatory: 7.5 (13)	
<b>I L: interleukin, hs: high sensitive, CRP: C-reactive protein, SR: sedimentation rate</b>			



#### 4.7.2 Inflammasjonsrespons ved trening hos friske

Ved trening hos friske induserer kroppen en fysiologisk stressrespons og øker sirkulerende konsentrasjoner av stresshormonene noradrenalin og adrenalin, kortisol og andre stressrelaterte faktorer som cytokiner (Walsh et al., 2011(2)).

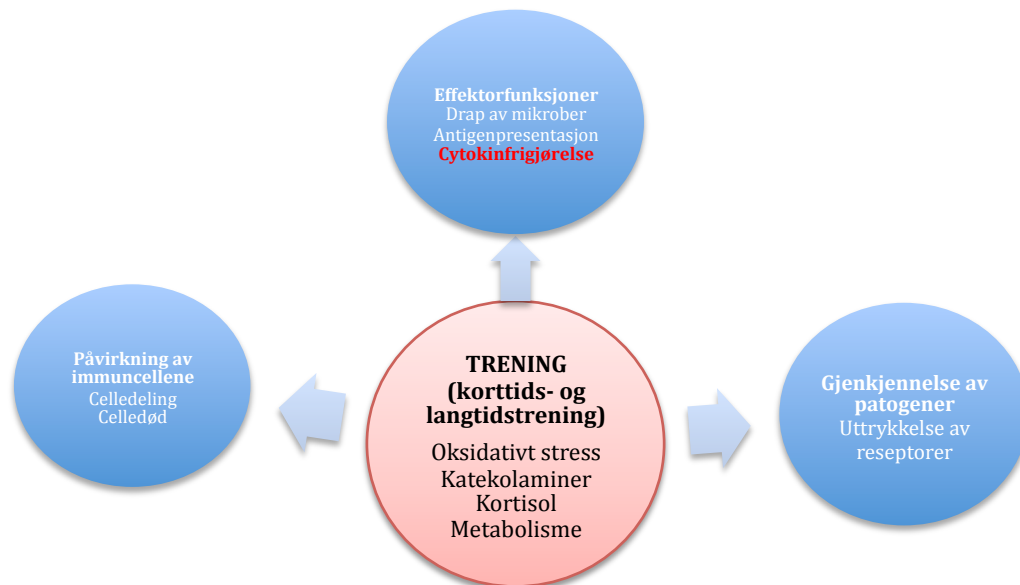


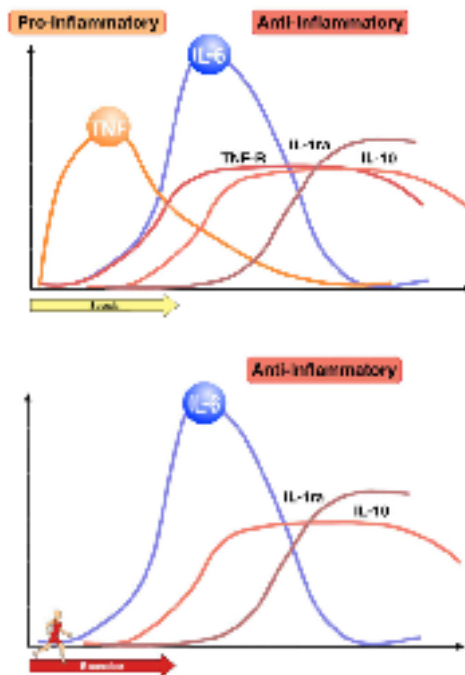
Fig.2. Viser potensielle mekanismer som utøves på immunsystemet ved trening. Trening induserer oksidativt stress, økt metabolisering og frigjørelse av katekolaminer og kortisol. Dette utløser gjenkjennelse av patogener, celleproduksjon og celledød, og effektorfunksjoner som antigenpresentasjon og cytokinfrigjørelse og drap av mikrober (Walsh et al., 2011 (1)).

En akutt eller kortvarig treningsøkt kan ha fordelaktige effekter fordi en kortvarig stressrespons kan gi en sunn adaptiv effekt av slike påkjenninger. Intens langvarig trening kan sammenlignes med å påføre kroppen kronisk stress, og dette kan gi negative helsekonsekvenser som utvikling av mange ulike sykdommer. Derfor er varigheten av stresset en viktig faktor når man bestemmer dens effekt på immunfunksjon og helse. Akutt stress er definert som stress som varer i minutter til timer, mens kronisk stress er stress som persisterer for flere timer per dag i uker eller måneder (Walsh et al., 2011 (2)).

Hos friske er det vist at en treningsøkt har en effekt på immunsystemet både under og etter trening. Leukocytiske undergrupper som neutrofile, lymfocytter og monocytter, og også plasmakonsentrasjonen av CRP og både pro- og antiinflammatoriske cytokiner, kan øke i ulike omfang under en treningsøkt.

På samme tid kan andre leukocytterundergrupper synke i antall.

Plasmakonsentrasjonen av ulike cytokiner forblir forøket i noen til flere timer etter en treningsøkt (Ploeger et al., 2009).



Hos friske er cytokinresponsen til trening forskjellig fra den som er fremkalt av alvorlige infeksjoner: Økning av sirkulerende IL-6 i nærvær av TNF-alfa er et tegn på inflammasjon. Klassiske pro-inflammatoriske cytokiner som TNF-alfa og IL1-beta øker generelt ikke ved trening, noe som indikerer at den cytokinkaskaden som induseres av trening er markert forskjellig fra den cytokinkaskaden som induseres av infeksjoner (Walsh et al., 2011(1)).

Fig. 3. Sammenligning av sepsis-indusert (A) versus treningsindusert (B) økning i sirkulerende cytokiner. Ved sepsis er det en markert og rask økning i sirkulerende TNF-alfa, som blir fulgt av en økning i IL-6. I motsetning til dette, er det ved trening en markert økning i IL-6, uten en forutgående økning av TNF-alfa (Walsh et al., 2011 (1)).

Både type I og type II muskelfibre uttrykker IL-6 i respons til muskelkontraksjon, og dette er således det første cytokinet som frigjøres til sirkulasjonen ved trening. Deretter utøver IL-6 sine effekter, både lokalt inni muskelen (øker fettoksidasjonen og glukoseopptaket), og når frigjort til sirkulasjonen virker den på en hormonaktig måte i flere organer. IL-6 øker eksponensielt opptil 100 ganger som respons på trening, og avtar etter treningsperioden. Nivåene av de sirkulerende velkjente *antiinflammatoriske* cytokinene som IL-1ra og IL-10 øker også etter trening, men ikke på langt nær så mye som IL-6 (Walsh et al., 2001 (1)).

Cytokiner og andre peptider som produseres og frigjøres av muskelfibrene kan utøve en direkte effekt på fettmetabolismen og slik resultere i en indirekte anti-inflammatorisk effekt, eller de kan utøve en direkte anti-inflammatorisk effekt ved å stimulere produksjonen av antiinflammatoriske komponenter (Walsh et al., 2011(1)).

Både under og kort tid etter trening kan man i dag ved hjelp av blodprøver finne ulike sammensetninger av cytokinkonsentrasjoner i blodet, og forhåpentligvis kan endringen man ser være med på å gi en forklaring på hva som gjør at trening er helsefremmende.

## 5 Metode

### 5.1 Design

Dette er en eksperimentell studie med målinger før og etter en test på samme dag. Prosjektet er en del av en randomisert kontrollert studie (RCT) som ble gjennomført ved Diakonhjemmet Sykehus i 2011/2012 hvor hovedhensikten var å undersøke effekten av trening på sykdomsaktivitet hos pasienter med Bekhterevs sykdom.

### 5.2 Deltakere

Pasienter i en kohorte av pasienter med Bekhterev sykdom på Diakonhjemmet Sykehus ble invitert til å delta i RCTen. I tillegg ble pasienter rekruttert fra Revmatologiske poliklinikk ved Diakonhjemmet Sykehus samt at det ble annonsert etter deltakere i tidsskriftet Revmatikern. Tolv (35 %) av 34 deltakere som var inne til baselinetest i den randomiserte kontrollerte studien, deltok i denne studien. Det var helt tilfeldig hvem av deltakerne som deltok i denne studien, da dette var avhengig av om det var personell tilgjengelig som kunne ta blodprøver før og etter tredemølletesten.

#### 5.2.1 Inklusjonskriterier

- Diagnosen Bekhterev, bekreftet av en revmatolog
- Alder, 18-70 år
- Ikke bruker av TNF- $\alpha$  medisiner eller stabil medisinerings i  $\geq 3$  måneder
- Sykdomsaktivitet  $\geq 2.1$  på ASDAS score, definert som høy sykdomsaktivitet (korresponderer til en BASDAI score på  $\geq 3.5$ )
- Ikke deltatt i et strukturert kondisjons- eller muskelstyrke treningsprogram det siste året ( $>60$  min, en gang i uka), inkludert store mengder med rask gange ( $>120$  min per uke)

#### 5.2.2 Eksklusjonskriterier:

- Kjent kardiovaskulær sykdom
- Alvorlig komorbiditet som involverer redusert treningskapasitet
- Ikke i stand til å delta i ukentlige treningsøkter i Oslo

- Graviditet

### 5.3 Målemetoder

#### 5.3.1 Spørreskjemaer

Alle pasientene fylte ut et spørreskjema i forhold til bakgrunn og sykdomsvariabler (vedlegg 2).

#### 5.3.2 Analyse av inflammasjonsmarkører i blodet

Blodprøvene ble analysert på indremedisinsk avdeling på Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet.

Alle inflammasjonsmarkørene ble analysert i plasma. Analysemetoden enzym immunoassay ble benyttet for å bestemme konsentrasjonen av inflammasjonsmarkørene (sTNF1, sTNF2, IL-6, IL-17 og IL-23) i blodet. Dvs. at man benyttet et antistoff mot hvert enkelt av inflammasjonsmarkørene og målte mengden utfelling.

### 5.4 Maksimal kondisjonstest på tredemølle

Deltakerne gjennomgikk en maksimal gangtest på en tredemølle etter modifisert Balke-protokoll, for estimering av maksimalt oksygenopptak ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) (Balke B et al., 1959 og Maud PJ et al., 1995).

Estimering av  $\dot{V}O_{2peak}$  fra en maksimal test er ansett som den nest mest valide testen for kardiorespiratorisk fitness etter en gullstandard: direkte måling av oksygenopptak ( $\dot{V}O_{2max}$ ) (Wilder RP et al., 2006).

Den samme fysioterapeuten testet alle deltakerne. Deltakerne startet med oppvarming ved å gå på tredemøllen i fem minutter, med en individuell tilpasset hastighet og 2,5 % helning, og de ble fortalt at de skulle unngå å ta tak i håndtaket med mindre det var nødvendig. Basert på deltakerens hjerterfrekvens under oppvarmingen ble farten på tredemøllen under testen bestemt. De fleste deltakerne startet på en fart på 4,8 km/t. For noen av deltakerne var farten høyere (5,9 – 7,4 km/t), dette for å unngå forlenget test-tid, og for andre deltakere var farten saktere (4,3 – 2,6 km/t) (Maud PJ et al., 1995).

Farten ble beholdt konstant i starten av testen, og helningen ble økt med 1,5% hvert minutt. Dersom 15 % helning ble nådd, ble farten økt med 0,3 km/t hvert minutt.

Ved slutten av hver arbeidsbelastning ble deltakerne bedt om å rangere sin opplevde anstrengelse i forhold til Borgs skala for fysisk anstrengelse (6–20)”, (Borg G. et al., 1970) og hjerterefrekvensen ble registrert (Polar Sport Tester, Kempele, Finland).

Testen ble stoppet når deltakerne ikke lenger kunne øke enten helningen eller farten, og rapporterte en vurdering av opplevd anstrengelse på 17 til 20 på Borgs skala.

#### 5.4.1 Formeler og utregninger

Den alderspredikerte maksimale hjerteraten ble kalkulert basert på formelen:  $220 - \text{alder}$  (American College of Sports Medicine.; 2006).

Den estimerte  $\text{VO}_2\text{peak}$  ble kalkulert basert på ACSM's formel for gradert gange eller løping ( $\text{ms} = \text{speed in m} \times \text{min}^{-1}$ ,  $1 \text{ km} \times \text{hr}^{-1} = 16.75 \text{ m} \times \text{min}^{-1}$ ) (American College of Sports Medicine.; 2006):

**Gradert gange** (fart  $\leq 8.0 \text{ km/t}$ ):  $\text{VO}_2\text{mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$

$(0.1 \times \text{ms}^{-1} + 1.8 \text{ ms}^{-1} \times \text{hellning [\%]} + 3.5)$

**Gradert løping** (fart  $> 8.0 \text{ km/t}$ ):

$\text{VO}_2\text{mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1} = (0.2 \times \text{ms}^{-1} + 0.9 \times \text{ms}^{-1} \times \text{hellning [\%]} + 3.5)$

#### 5.5 Prosedyre blodprøvetaking

En medisinstudent med erfaring fra blodprøvetaking tok blodprøvene.

Pasientene hadde fått både skriftlig og muntlig beskjed om å unngå anstrengende fysisk aktivitet i minst 48 timer før undersøkelse. Tidligere på testdagen hadde pasientene gjennomgått undersøkelser som ikke innebar fysisk anstrengelse dvs. de hadde sittet eller ligget i minst to timer før den første blodprøven ble tatt.

Blodprøven i hvile ble tatt mens pasientene satt på en stol på et undersøkelsesrom. Deretter gikk pasientene inn på treningssalen og

gjennomførte den maksimale utmattelsestesten på tredemølle. I gjennomsnitt tok det ca 17 minutter å gjennomføre denne. Umiddelbart etter at testen var gjennomført gikk pasientene inn på undersøkelsesrommet igjen (ca 5 min) og det ble tatt en ny blodprøve.

Blodprøvene ble sentrifugert, plasma pipettert og deretter frosset på -80 grader i biobanken på Diakonhjemmet Sykehus. Etter at datainnsamlingen var fullført ble blodprøvene sendt til analyse.

## 5.6 Etikk

Alle deltakerne ga skriftlig samtykke til å delta i prosjektet. I informasjonsbrevet som deltakerne fikk ved inklusjon i studien ble de informert om at de når som helst kunne trekke seg fra prosjektet uten å oppgi årsak. Prosjektet ble gjennomført i overensstemmelse med Helsinkideklarasjonen i henhold til forskning på mennesker. Prosjektet er godkjent av etisk komité sør- øst (referansenr: 2011/1468). Før treningsintervensjonen ble deltakerne undersøkt av en kardiolog for å kartlegge eventuelle kontraindikasjoner for høyintensiv trening.

## 5.7 Statistiske analyser

Statistiske analyser ble utført i SPSS (versjon 20). Bakgrunnsvariabler presenteres som frekvens med prosent for kategoriske variabler og gjennomsnitt med standardavvik for kontinuerlige variabler.

Hovedutfallsvariablene (inflammasjonsmarkørene) presenteres som median med minimum og maksimum verdi. Fordi hovedutfallsmålene ikke var normalfordelte ble det benyttet ikke-parametriske tester i analysene. Parret Wilcoxon test ble benyttet for å undersøke om det var endring i inflammasjonsmarkører fra før til etter utmattelsestesten på tredemølle.

Signifikansnivået var satt til  $p < 0,05$ .

## 6 Resultater

### 6.1 Utvalg

Av de tolv deltakerne som ble inkludert i dette prosjektet var det syv (58 %) menn. Tre av deltakerne ble kategorisert med veldig høy sykdomsaktivitet (ASDAS >3.5), åtte deltakere ble kategorisert med høy sykdomsaktivitet (ASDAS >2.1), og en deltaker ble kategorisert med moderat sykdomsaktivitet (ASDAS >1.3). Tabell 2 viser deltakernes bakgrunn- og sykdomsvariabler.

**Tabell 2**

Pasientenes (n=12) bakgrunns- og sykdomsvariabler. Tallene viser gjennomsnitt med standardavvik dersom ikke annet er spesifisert.

Menn	n (%)	7 (58)
Røykere	n (%)	3 (25)
Bruker biologiske legemidler (tnf-alpha hemmere)	n (%)	6 (50)
Høyde (cm)		177 (7.9)
Vekt (kg)		86 (17)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		27.5 (5.3)
VO <sub>2</sub> maks		36.1 (4.4)
ASDAS (Høyere=verre)		2.8 (0.7)
BASDAI (0-10, 10=verst)		5.5 (1.2)
BASFI (0-10, 10=verst)		3.1 (2.1)
BASMI (0-10, 10=verst)		3.2 (1.8)

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Scale, BASDAI: Bath Ankylosing Disease Activity Index, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

Bath Ankylosing Disease Activity Index (BASDAI) er et spørreskjema som består av spørsmål relatert til pasientens vurdering av egen helse. Sykdomsaktiviteten ved Bekhterev vurderes vanligvis daglig ved hjelp av spørsmål som for eksempel



slapphet, ryggssymptomer, perifere symptomer og varighet og intensitet av morgenstivhet.

For å forbedre denne vurderingen ved å gjøre den mer objektiv, har "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Scale" (ASDAS) blitt utviklet. Denne inkluderer fire spørsmål fra BASDAI, i tillegg til å ta med nivået av akutfasereaktanter (Dougados, Baeten, 2011).

## 6.2 Endringer i nivået av inflammasjonsmarkører fra hvile til etter utmattelsestesten

Tabell 3 viser endringen av inflammasjonsmarkører fra før til etter utmattelsestesten på tredemølle. Det var en signifikant økning i reseptorene for sTNF1 ( $p=0.01$ ) og sTNF2 ( $p=0.04$ ) fra før til etter tredemølle testen. I tillegg var det en signifikant økning i il-23 ( $p=0.01$ ). Det var ingen signifikante endringer i IL-6 ( $p=0.67$ ) og IL-17 ( $p=0.43$ ) fra før til etter testen.

**Tabell 3**

Viser nivå av inflammasjonsmarkører hos pasientene med Bekhterev før og etter tredemølle testen ( $n=12$ ). Tallene viser median med minimum og maksimum verdi, og p-verdien for forskjellen fra før til etter.

Inflammasjonsmarkør	Før	Etter	p-verdi
sTNFr1 (pg/mL)	0.80 (0.63, 0.98)	0.91 (0.66, 1.20)	0.01
sTNFr2 (pg/mL)	2.9 (2.1, 6.0)	3.4 (2.26, 6.00)	0.04
IL-6 (pg/mL)	0.75 (0.21, 1.89)	0.68 (0.26, 1.40)	0.67
IL-17 (pg/mL)	68 (10, 158)	74 (2, 142)	0.43
IL-23 (pg/mL)	96 (15, 163)	123 (46, 189)	0.01

\*Wilcoxon

## 7 Diskusjon

### 7.1 Innledning

Bekhterevpasienter har en kronisk inflammasjon i kroppen, og har høyere hvilenivåer av inflammasjonsmarkører sammenliknet med friske. En fysisk aktiv livsstil forbindes med god helse og følgelig fravær av sykdom, deriblant inflammasjon. Klinisk syntes jevnlig fysisk trening å være den mest effektive og fordelaktige behandlingen for denne pasientgruppen.

Hvorvidt én enkelt treningsøkt har en positiv effekt på inflammasjonstilstanden blir vanskelig å bevise med mindre man undersøker disse pasientene på molekylært nivå. Man kan tenke seg at Bekhterevpasienter responderer ulikt på en treningsøkt siden disse pasientene allerede har en underliggende inflammasjon tilstede i kroppen.

Det er tidligere blitt gjort mye forskning på Bekhterevpasienter og trening, men ved søk i PubMed er det likevel ikke blitt funnet artikler om hvordan *cytokiner* hos disse pasientene forandrer seg ved trening. Siden enkelte cytokiner kan brukes som mål på sykdomsaktivitet, kunne det være interessant å måle inflammasjonsmarkørenes endring fra hvile til etter en hard treningsøkt – for å få en mulig forklaring på den helsefordelen man ser ved fysisk aktivitet. Dette er viktig for å forstå sykdomsmekanismen og for å optimalisere behandlingen. Derfor ville vi med dette prosjektet undersøke hvordan pasienter med Bekhterevs sykdom responderer på en fysisk anstrengelse, ved å måle inflammasjonsmarkører i blodet i hvile og etter en maksimal utmattelses-test på tredemølle.

### 7.2 En kortvarig intens treningsøkt

En kortvarig stressrespons, som for eksempel responsen på en kort og intens treningsøkt, kan ha fordelaktige effekter. Varigheten av en slik "kort treningsøkt" er ikke fastsatt i alle studiene, men menes som regel innenfor et par timer. Stressresponsen induserer en frigjøring av de viktigste stresshormonene noradrenalin og kortisol, og et mylder av neurotransmittorer, hormoner, peptider og cytokiner. Dette kan utøve immunmodulatoriske effekter, fordi disse komponentene er ansvarlige for å bekjempe infeksjon og sykdom. Satt sammen

kan det virke som at hver økt med trening induserer et anti-inflammatorisk miljø (Walsh et al., 2011 (2)).

Økte nivåer av cytokiner sees altså ikke bare ved inflammatoriske sykdommer: en kortvarig intens treningsøkt har en effekt på cytokinresponser og inflammasjon også hos friske individer. Anstrengende og eksentrisk trening ser ut til å gi de mest markerte forandringene i blodets inflammasjonsmarkører hos friske. Altså er intensiteten, varigheten og typen trening her av stor betydning (Ploeger et al., 09).

Hos friske individer er det kjent at både korte og langvarige treningsøkter øker inflammatoriske markører. Plasmakonsentrasjonen av pro- og antiinflammatoriske cytokiner kan bli forøket i opptil flere timer etter en treningsøkt (Ploeger et al., 09). En økning i antall hvite blodlegemer kalles lymfocytose, og er som regel et tegn på at kroppen er i beredskap for å bekjempe en infeksjon. Dette er observert under og umiddelbart etter trening og hvor sterk responsen blir er avhengig av treningens intensitet og varighet. Lymfocytosen er nok først og fremst et resultat av en mobilisering av T- og B-lymfocyttenes undergrupper ut i blodbanen fra deres normale tilholdssteder. Denne frigjøringen til blodbanen er en følge av aksjonene til stresshormonene som tilkommer ved trening. I tillegg stimulerer antagelig intensiv trening også til aktivisering av T-cellers undergrupper, antigendannelse og celledeling (Walsh et al., 2011 (1)), det vil si at det ervervede immunsystemet stimuleres. Alt i alt får man ved trening en annerledes sammensetning i blodet som vi antar gir en helsebringende effekt, på bakgrunn av at vi klinisk ser en bedring av generell helse hos fysisk aktive personer.

På den andre siden kan raskt innsettende og intensiv trening også gi en forbigående nedgang, depresjon, av flere av cellene i det ervervede immunsystemet. Dette funnet kan virke motstridende i forhold til teorien om at hver treningsøkt gir et antiinflammatorisk miljø. Grunnen til denne depresjonen kan være relatert til de forhøyede sirkulerende stresshormonene, eller til endringer i den anti-inflammatoriske cytokinbalansen som respons på trening. Denne nedgangen av enkelte immunceller er forbigående og både celleantall og funksjoner returnerer vanligvis til pre-trenings verdier innen 24 timer.

Dessverre er den kliniske betydningen av depresjonen i den ervervede immuniteten fortsatt ukjent (Walsh et al., 2011 (1)), og det belyser at det finnes mangler i vår kunnskap om hvilken betydning denne treningsutløste økningen eller depresjonen av lymfocytter i blod har på immunsystemet.

Med andre ord utøver en akutt treningsøkt ulike effekter på immunsystemet, men er av forbigående karakter (Ploeger et al, 2009) Dessuten forklarer ikke endringen man ser biokjemisk entydig de kliniske helsemessige fordelene man ser ved trening.

Walsh (2011) foreslår at den langvarige antiinflammatoriske effekten av regelmessig trening skyldes etableringen av et antiinflammatorisk miljø ved hver enkelt treningsøkt, men også en reduksjon i visceral fettmasse. Fysisk inaktivitet fører til akkumulasjon av visceralt fett, som er en kjent risikofaktor for en rekke sykdommer, der hjerte-karsykdommer er en av de viktigste. Visceralt fett tenkes å gi en aktivering av et nettverk av inflammatoriske baner (Walsh et al., 2011 (1)), noe som gjør at man får et høyere nivå av inflammasjonsmarkører om man har mye buk fett. Med denne antakelsen kan man forestille seg at deltakelse i regelmessig trening gir en foretrukket kroppssammensetning som høyst sannsynlig kan redusere de hvilende nivåer av mange inflammasjonsmarkører (Ploeger et al., 09). Hver av de kortvarige stressresponsene som kommer med hver treningsøkt gir sannsynligvis en sunn adaptiv effekt av stressende påkjenninger (Walsh et al., 2011 (2)), slik at kroppen takler inflammasjonsresponser bedre og på en mer fordelaktig måte.

### 7.3 Oppsummering av resultater

Tolv deltakere deltok i denne studien, 5 kvinner og 7 menn, der tre av deltakerne hadde veldig høy sykdomsaktivitet, åtte hadde høy sykdomsaktivitet og én deltaker hadde moderat sykdomsaktivitet.

Av endringer i inflammasjonsmarkører fra før til etter utmattelsestesten var det en signifikant økning i reseptorene for sTNF1 ( $p=0.01$ ) og sTNF2 ( $p=0.04$ ), og en signifikant økning i IL-23 ( $p=0.01$ ).

Derimot var det ingen signifikante endringer i IL-6 ( $p=0.67$ ) og IL-17 ( $p=0.43$ ) fra før til etter testen.

Disse signifikante forskjellene fra før til etter fysisk anstrengelse viser at en akutt treningsøkt endrer sammensetningen av inflammasjonsmarkører i blodet hos pasienter med Bekhterevs sykdom.

#### 7.4 Sammenligning med annen forskning

I dette studiet med pasienter med Bekhterevs sykdom ser man altså økte verdier av cytokinene TNF-alfa og IL-23 etter trening, mens det var ingen endringer i IL-6 og IL-17.

Hos friske er det blitt gjort mangfoldige studier på treningsresponser. Treningsøkter av både kort og lang varighet forsterker antallet og funksjonen til sirkulerende immunceller (nøytrofile, monocytter og NK-celler), og dermed frislippes antiinflammatoriske cytokiner til sirkulasjonen (Walsh et al., 2011 (1)). Det er vanskelig å fastsette hvordan slike forandringer påvirker kroppens forsvarssystem samt sykdomsmottakelighet og -alvorlighetsgrad. Selv om en kronisk forhøyelse av inflammasjonsmarkørers konsentrasjon i blodet kan reflektere en inflammatorisk prosess, er det mulig at en dynamisk og kortvarig forandring av immunologiske faktorer i blodet gir en liten innsikt i hvordan forsvarssystemet og immunfunksjonen forandres. I tillegg er sannsynligvis økninger i blodkonsentrasjonen av cytokiner som IL-1, IL-8 og TNF-alfa - som klassisk spiller en rolle under lokal vevsinflammasjon - ikke relatert til vevsinflammasjon når de øker ved trening. Det finnes nemlig ikke bevis for at den akutte økningen i sirkulerende konsentrasjoner av disse inflammasjonsmarkørene produsert av trening modulerer noen form for inflammatoriske prosesser, særlig i en ellers frisk person.

Walsh understreker at cytokinresponsen til trening er forskjellig fra den som er fremkalt av alvorlige infeksjoner da to pro-inflammatoriske cytokiner, TNF-alfa og IL-1-beta generelt ikke øker ved trening hos friske individer (Walsh et al., 2011 (1)). Dette er ikke i overensstemmelse med resultatene vi fikk i denne Bekhterevstudien, der man ser en signifikant økning av TNF-alfa etter trening.

Ploeger et al. (2009) ville i sin systematiske oversiktsartikkel undersøke effektene av trening hos pasienter som allerede har et økt nivå av inflammasjonsmarkører tilstede i kroppen, altså pasienter med ulike inflammatoriske sykdommer. Pasienter med en kronisk inflammasjon har økte hvilenivåer av TNF-alfa og IL-6. Ploeger skriver i sin artikkel at hos pasienter med kronisk sykdom, vil både korte intensive og langvarige treningsøkter fremkalle ulike inflammatoriske responser. Nivåene av inflammasjonsmarkører, prinsipielt IL-6 men også total antall leukocytter og lymfocytter forble forhøyet lenger inn i rekonvalesensperioden etter en kort treningsøkt sammenlignet med friske kontroller (Ploeger et al., 09). Hos oss ble det ikke vist noen endring i IL-6 etter treningsøkten. Ploeger sier videre at de ulike effektene en akutt treningsøkt utøver på immunsystemet er av forbigående karakter. Dette kan tale for at denne forandringen vi ser etter treningsøkten ikke vil ha noen varig effekt på sykdomsaktiviteten hos pasienter med Bekhterevs sykdom.

Carbon har forsket på Bekhterev sykdom og mener at responsene på trening hos Bekhterevpasienter er veldig like som hos friske kontroller. Carbon undersøkte responser på 30 min med sykling (Carbon et al., 1996), og viste et økt nivå av nøytrofile granulocytter og lymfocytter som normaliserte seg raskt etter treningen. De viste en liten bedring i spinal fleksibilitet umiddelbart etter trening som normaliserte seg etter de påfølgende 3-5 timene. Trening induserte også en markert økning i leukocytter, men det ble ikke funnet noen assosiasjon mellom forandringene i de forskjellige variablene (Carbon et al., 1996) Det skal nevnes at dette var en liten studie med for få deltakere til å kunne trekke en definitiv konklusjon og det er dessverre i denne studien blitt brukt andre mål på inflammasjonsmarkører enn det vi har benyttet. Det ville vært interessant å vite om en fremtidig studie som tar for seg mange nok deltakere og måler både leukocytter og cytokiner, samsvarer med både Carbon og denne oppgavens resultater.

Resultatene i denne eksperimentelle studien åpner for flere spørsmål som omhandler Bekhterevs sykdom og betydningen av inflammasjonsmarkører og trening. Denne oppgaven har begrenset seg til å se på akutfaseresponsen etter

en treningsøkt, og det er utfordrende å sammenlikne med annen litteratur fordi det ikke kommer klart frem hvilken type trening de andre studiene har tatt for seg, og heller ikke over hvor lang tid endringene opptrer på. Likevel kan disse funnene kanskje tilføre noen nyttige opplysninger til forskningen på bruk av regelmessig trening som behandling av Bekhterevpasienter.

### 7.5 Sterke og svake sider ved oppgaven

Alle deltakerne hadde fra moderat til høy sykdomsaktivitet, det betyr at de alle med sikkerhet har et høyere basalnivå av inflammasjonsmarkører i forhold til friske individer. Studiet ble utført som en tilleggstest på noen av pasientene som allerede var med i en større studie. Da det naturlig nok var begrensninger på tidsbruk og tilgang på pasienter, hadde dette prosjektet kun 12 deltakere. Siden antallet ikke er så stort, må resultatene tolkes med forsiktighet. Likevel er biologiske data veldig presise, det var derfor ikke nødvendig med veldig mange deltakere. Blodprøvene ble tatt av samme blodprøvetaker, de ble umiddelbart frosset ned på -70 grader og de ble alle analysert på samme målerapparat. En mindre svakhet med dette studiet er at vi ikke brukte friske kontroller til sammenlikning. På den annen side er det blitt gjort mye forskning på friske i forbindelse med trening, og det bør være mulig å hente sammenlikningsgrunnlag i andre studier.

## 8 Siste ord

Vi ønsket å undersøke om det skjedde en endring i inflammasjonsmarkører som respons på fysisk anstrengelse hos pasienter med Bekhterevs sykdom.

Resultatene viste at det skjedde en signifikant økning i to av cytokinene som er av særlig interesse ved utvikling og opprettholdelse av inflammasjonen ved Bekhterevs sykdom: TNF-alfa og IL-23. De to gir signaleffekter til IL-17 som er assosiert med både inflammasjon og autoimmunitet.

Da trening beviselig gir positive helseeffekter for pasienter med Bekhterevs sykdom, og mye tyder på at hver enkelt treningsøkt kan skape et antiinflammatorisk miljø, kan man stille seg spørsmål ved hvorfor de da får en slik økning i pro-inflammatoriske cytokiner etter en treningsøkt. Jeg synes det

virker rimelig å tro at den cytokinøkningen man ser ved trening utøver andre effekter enn den cytokinøkningen man ser ved en inflammasjon. Leukocytosen og den medfølgende cytokinøkningen man ser etter trening hos friske individer er trolig et resultat av at randstilte hvite blodlegemer og allerede tilstedeværende cytokiner frigjøres til sirkulasjonen, og er således ikke et uttrykk for en ny *produksjon* av inflammasjonsmarkørene. Det er klart mangler i kunnskapen som omhandler cytokinenes virkning, og det blir spennende å se om det i fremtiden kommer nye teorier på hvilken rolle cytokinene spiller i ulike sammenhenger.

Dette studiet genererer således interessante problemstillinger med hensyn på betydningen av de økte cytokinnivåene, og hvilken effekt de med sikkerhet utøver.



## 9 Referanseliste:

### 9.1 Artikler

American College of Sports Medicine. *Position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults*. Med Sci Sports Exerc. 1998;30:975–991.

American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Bakland G, Gran JT, Nossent JC. *Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity*. Ann Rheum Dis doi: 10.1136/ard. 2011.

Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2007; 26(2):211-5.

Balke B, Ware RW. *An experimental study of physical fitness of Air Force personnel*. U S Armed Forces Med J. 1959;10:675–688.

Borg G. *Perceived exertion as an indicator of somatic stress*. Scand J Rehabil Med. 1970; 2:92–98.

Braun J, Sieper J. *Ankylosing spondylitis*. Lancet. 2007;369:1379 –1390.

Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. *2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis. 2011; 70:896 –904.

Carbon RJ, Macey MG, McCarthy DA, Pereira FP, Perry JD, Wade AJ. *The effect of 30 min cycle ergometry on ankylosing spondylitis*. Br J Rheumatol 1996; 35(2):167-77.

Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. *Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis*. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD002822.

Dougados M, Baeten D. *Spondyloarthritis*. Lancet 2011; 377: 2127-2137.

Gratacós J, Collado A et al. *Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity*. Department of Rheumatology, Hospital Clinic i Provincial, University of Barcelona, Spain. 1994.

Halvorsen S, Vøllestad NK, Fongen C, Provan SA, Semb AG, Hagen KB, Dagfinrud H. *Physical fitness in patients with Ankylosing Spondylitis: A comparison with population controls*. American Physical Therapy Association. 2011; 1-10.

Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. *Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation*. BioMed Central Ltd. 2007.

Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D et al. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores*. Ann Rheum Dis 2010; [doi]10.1136/ard.2010.138594.

Maud PJ, Foster C. *Physiological Assessment of Human Fitness*. Champaign, IL: Human Kinetics Inc; 1995.

Mai Y, Pan F, Gao J, et al. *Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis*. Clin Rheumatol. 2011.

Nagata-Sakurai M, Inaba M, Goto H, Kumeda Y, Furumitsu Y, Inui K et al. *Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 2003; 48(11):3061-7.

Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. *Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis*. Scand J Rheumatol 2007; 36(2):101-6.

Pedersen SJ, Sorensen IJ, Garnero P, Johansen JS, Madsen OR, Tvede N et al. *ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF{alpha} inhibitors*. Ann Rheum Dis 2011.

Peters MJ, Visman I, Nielen MM, et al. *Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction?* Ann Rheum Dis. 2010;69:579 –581.

Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. *The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review.* Exerc Immunol Rev. 2009; 15:6 – 41.

Sari I, Kebapcilar L, Taylan A, Bilgir O, Kozaci DL, Yildiz Y, et al. *Fetuin-A and interleukin-18 levels in ankylosing spondylitis.* Int J Rheum Dis 2010 Feb 1;13(1):75-81.

Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. *Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis 1994; 53(6):425-6.

Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, et al. *Position Statement Part one: Immune function and exercise.* EIR 2011; 6- 43. (1)

Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, et al. *Position Statement Part two: Maintaining immune health.* EIR 2001; 64.90. (2)

Wilder RP, Greene JA, Winters KL, et al. *Physical fitness assessment: an update.* J Long Term Eff Med Implants. 2006;16: 193–204.

Zochling et al. *ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis. 2006; 65:442-452.

## 9.2 Bøker

Bogen B, Munthe L.A (2007). *Immunologi*. 2.utg. Oslo, Universitetsforlaget.

Klippel J.H, Stone J.H, Crofford L.J, White P.H (2008). *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13<sup>th</sup> edition. Springer Science+Business Media, LCC.

Kumar V, Abbas A.K, Fausto N, Mitchell R.N (2007). *Robbins Basic Pathology*. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Saunders.

### 9.3 Nettside

*(Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus - arbeidsversjon).*

Kilde: <https://sites.google.com/site/abretlininnspill/home/detaljert-innholdsoversikt/g00-overordnede-kapitler/g05-inflammasjonsmarkrer-tolkning-og-fallgruber>.

Fig 2. og 3. Hentet fra Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, et al. Position Statement Part one: *Immune function and exercise*. EIR 2011; 6- 43. (1)